

# Hepatoid Tip Mide Kanseri: İki Vakanın Sunulması ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Muhsin KAYA<sup>1</sup>, Serdar DEĞİRMENÇİ<sup>1</sup>, Nazım EKİN<sup>1</sup>, Hüseyin BÜYÜKBAYRAM<sup>2</sup>  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

**H**epatoid adenokarsinoma karaciğer dışından köken alan ve histopatolojik olarak hepatosellüler kansere benzeyen tümör olarak tanımlanır (1,2). Mide, over, böbrek pelvisi, papilla vateri, akciğer ve pankreasdan köken alan hepatoid adenokanserler bildirilmiştir (3-7). İlk defa Borreilla ve arkadaşları 1970 yılında primer olarak mideden kaynaklanan, karaciğere metastaz yapan ve alfa fetoprotein (AFP) salgılayan mide tümörü tanımlanmıştır (8). Daha sonra Ishikura ve arkadaşları mideden köken alıp hem histolojik olarak hepatosellüler kansere benzeyen ve hem de AFP üreten tümörleri hepatoid gastrik adeno kanser olarak tanımlamıştır (9). En son 1986 yılında histopatolojik olarak hepatosellüler kansere benzeyen ve AFP üretmeyen mide tümörleri de hepatoid tip gastrik kanser sınıfına sokulmuştur. Tüm mide kanserleri arasında AFP salgılayan tümör insidansı %1,3 ile %15 arasında bildirilmiştir (10-14).

Mideden hepatoid tip adenokanser gelişme mekanizması tam bilinmemekle beraber, bazı araştırmacılar hem mide ve hem de karaciğerin embriyogenez sırasında ön barsaktan geliştiğini ve bu gelişim sırasında meydana gelen bazı bozukluklar nedeniyle midede karaciğerden bazı kalıntıların kaldığını ve daha sonra buradan hepatoid adenokanserin geliştiğini belirtmiştir (15).

## KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Literatürde bildirilmiş toplam 85 vakanın meta-analizinde ilk tanı sırasındaki ortalama yaş 63,5 olarak (44-87 yaş arası) ve erkek:kadın oranı yaklaşık 2,3:1 olarak saptanmıştır. Tümör çoğunlukla antrum ve pylora lokalize olup, ortalama tümör çapı 6,5 (1,6-14 arası) cm olarak bildirilmiştir. Diğer tip mide kanserlerinden farklı olarak bu tümöre özgü herhangi bir semptom mevcut değildir. Karın ağrısı ve anemi nedeniyle gelişen halsizlik ve yorgunluk en sık görülen semptomlardır. Çoğu vakada tanı sırasında lenf nodu ve karaciğer metastazı vardır (15).

## HİSTOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hepatoid mide kanseri tanısı, tümörün histopatolojik olarak hepatosellüler kansere benzemesiyle konur (16). Tümör kökü differensiyel adenokarsinoma tipindedir (17). Histolojik olarak sinuzoid benzeri kapillerleri içeren, dar fibroz stromalı, trabeküler veya solit adacıklardan oluşur (16,18). Vasküler invazyon diğer tip mide kanserlerine göre daha fazla görülür (16). Kodama ve grubu medüller ve papillo-tübüler olmak üzere iki histolojik tipte hepatoid gastrik kanser tanımlanmıştır (19). Medüller tip tümör, aralarında geniş pleomorfik

veya multinükleer dev hücrelerin dağıldığı tabakalar halinde dizilmiş poligonal hücrelerden oluşur. Papiller veya tübüler tip ise berrak stoplazmalı hücrelerden oluşur (10,12). Sıklıkla tümör hücrelerinin intravasküler proliferasyonu mevcut olup, bazı vakalarda tümör trombüsünü oluşturur (15). Tümörde sıklıkla koagülasyon nekrozu vardır (1). Hepatosellüler kanserde sıklıkla safra sekresyonu gözlemlendiği halde, hepatoid tip mide kanserinde safra sekresyonu 85 vakanın 4'ünde görülmüştür (15). İmmunohistokimyasal incelemede kuvvetli olarak AFP pozitifliği mevcuttur (17). Periyodik asit schiff (PAS) pozitif ve diastase-resistant intrastoplazmik eozinofilik globüllerin varlığı, immunohistokimyasal olarak AFP, alfa-1 antitripsin, alfa-1 antikimotripsin (15, 20), CDX2 ve CD10 pozitifliği (17) hepatoid tip gastrik kanser tanısını destekleyen ilave bulgulardır.

## LABORATUVAR

Diğer tip mide kanserlerinde olduğu gibi anemi ve karaciğere metastaz olan olgularda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gözlenir. Diğer tip mide kanserlerinden farklı olarak çok yüksek serum AFP düzeyleri görülebilir. Ortalama AFP düzeyi 51.130 ng/mL (<1-700.000 ng/mL) saptanmıştır (15).

## PROGNOZ

Midenin hepatoid adenokanseri kötü prognozludur. Hem AFP salgılayan ve hem de histolojik olarak hepatoid tip gastrik kanseri olan toplam 45 vakalık bir seride 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık yaşama oranı sıra ile %30, %13 ve %9 olarak bulunmuştur (16). Aynı çalışmada AFP salgılayıp histolojik olarak hepatoid tip gastrik kanseri olmayan 59 vakada 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık yaşam oranı sıra ile %64, %47 ve %41 olarak bulunmuştur (16). Bu tümörün kötü prognozlu olmasının nedeni bilinmemekle beraber, kötü prognozla tümörden salgılanan alfa-1 antitripsin, alfa-1 anti-kimotripsin ve AFP arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Alfa-1 antitripsinin ve alfa-1 antikimotripsinin immunosupressif ve proteaz inhibitörü etkisinden dolayı tümörün invazivliğini artırdığı ileri sürülmüştür (15). Ayrıca AFP'nin lenfosit transformasyonunu baskılayıcı etkisi olabilir (15,20). Hepatoid tümör kemoterapiye karşı dirençlidir (15,20).

## TEDAVİ

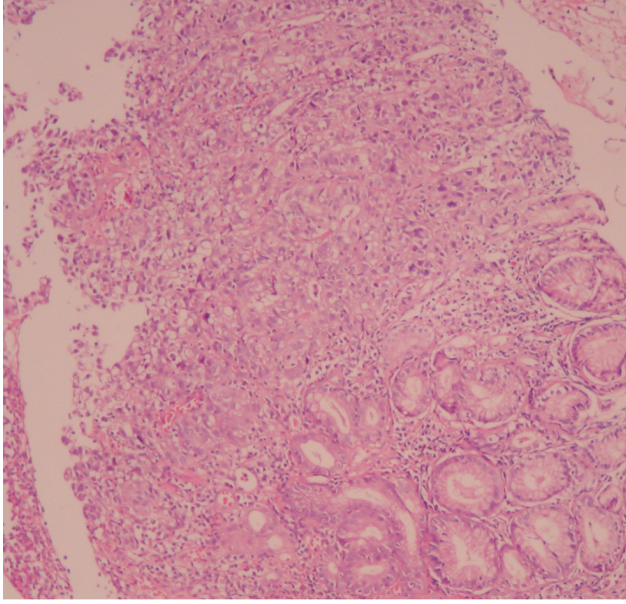
İlerlemiş mide kanserli vakalarda gastrektominin etkisi tartışmalıdır. Daha önce yapılmış yayınlarda genç ve sadece bir

odağa metastaz yapmış vakalarda palyatif gastrektominin faydalı olabileceği belirtildiği halde (21), bazı çalışmalarda palyatif gastrektomi ile beraber kemoterapi verilmesinin evre IV tümörü olan bir kısım vakalarda faydalı olabileceği gösterilmiştir (22). Bir çok çalışmada bir veya iki yere metastaz yapmış vakalarda cerrahi rezeksiyonun faydalı olabileceği gösterilmiştir (23-27). Ancak bu vakalarda cerrahi tedavinin yaşam kalitesine etkisi tartışmalıdır (28). Hepatoid tip mide kanserinin oldukça kötü prognozlu olması nedeniyle tanının doğrulanması oldukça önemlidir. Chang ve arkadaşları, preoperatif olarak metastazların saptanmadığı olgularda bile karaciğer metastazlarının cerrahinin yapıldığı yıl içinde ortaya çıktığını gözlemiştir. Bu nedenle bu vakalarda yakın gözlem ve uzun süreli takip önerilmiştir (29).

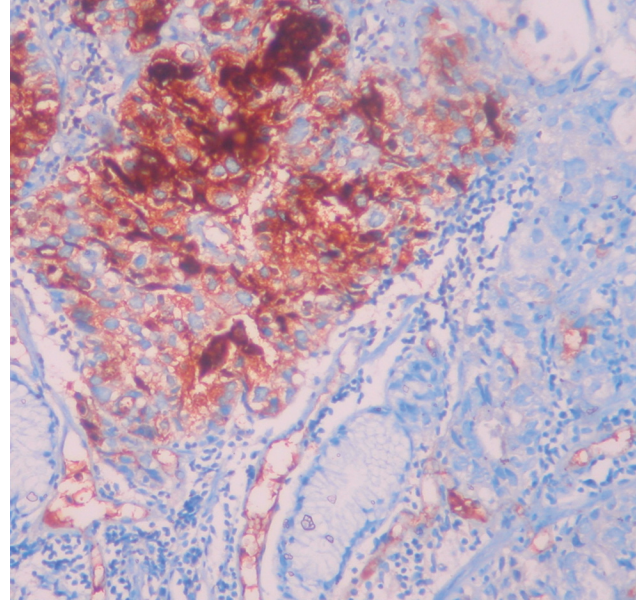
İleri evre gastrik kanseri olup, performans statusu iyi olan tüm vakalara palyatif kemoterapi verilmesi önerilir. Bu konuda 2003 yılına kadar yapılmış tüm çalışmalarda kemoterapinin destek tedavisine göre üstün olduğu bildirilmiştir. Monoterapiye göre kombine kemoterapiler daha fazla cevap verdiği halde, yaşam süresi üzerine benzer etki saptanmıştır. Epirubisinle beraber olan veya tek başına cisplatin + 5-fluorouracil kombinasyon tedavisi en etkili tedavi olarak kabul edilir (30).

## VAKA-1

Altmış üç yaşındaki erkek hasta son bir aydan beri devam eden, karnın sağ üst kısmına ve epigastrik bölgede olan karın ağrısı nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Hastanın öz geçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede epigastri-umda hafif hassasiyet dışında patoloji saptanmadı. Tam kan ve biyokimya tetkikleri normaldi. Viral markerleri negatifti. Serum karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi 150 ng/mL, AFP düzeyi 16331 IU/mL olarak saptandı. Endoskopide korpus distalinden başlayıp antrum proksimaline kadar devam eden, küçük kurvatur tarafında yaklaşık 6-7 cm'lik, etrafı kalkık malign karakterli ülser görüldü. Alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde hepatoid tip gastrik kanserle uyumlu bulgular saptandı (Resim 1). Biyopsinin immunohistokimyasal incelemesinde tümör hücreleri AFP ile pozitif boyama gösterdi (Resim 2). Kontraslı abdomen tomografisinde gastrohepatik ligaman çevresinde ve peripankreatik bölgede büyüğü 24X20 mm olan lenf nodları, karaciğerde çok sayıda, büyüğü 25 mm olan hipodens metastatik lezyonlar saptandı. İnoperabl olan ve kemoterapiyi de kabul etmeyen hastaya destek tedavisi verildi. Tanısından iki ay sonra genel durumu oldukça kötüydü.



**Resim 1.** Mide bezlerinin bir kenarında iri hiperkromatik nüveli geniş stoplazmalı hücrelerden oluşan tümöral infiltrasyon (HE,x100).



**Resim 2.** Tümör hücrelerinde AFP pozitifliği (Immunoperoxidase,x200)

## VAKA-2

Altmış yaşındaki erkek hasta karın ağrısı, karında şişme ve gözlerinde sararma nedeniyle kliniğimizde tetkik edildi. Hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede skleralarda ikter, hepatomegali ve asit mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde patolojik olarak hemoglobin 11,5 g/dL, trombosit 553000/mm<sup>3</sup>, lökosit 10800/mm<sup>3</sup>, alanin aminotransferaz 61 U/L, aspartat aminotransferaz 120 U/L, alkalen fosfataz 663 U/L, gama glutamil transferaz 369 U/L, albumin 2,1 g/dL olarak saptandı. Serum AFP düzeyi >30000 IU/mL, kanser antijen (CA) 125 düzeyi 270 U/mL ve CA 19-9 düzeyi 1000 U/mL olarak saptandı.

Endoskopide Candida albicans özofagiti bulgularına ilaveten, midedeki bol miktarda kısmen sindirilmiş gıda nedeniyle sınırları net ayırt edilemeyen, korpus arka duvarında küçük kurvatur tarafında malign karakterde ülserovejetan kitle saptandı. Alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesinde hepatoid tip mide adenokanseriyle uyumlu bulgulara ulaşılırken,

immunohistokimyasal incelemede AFP ile pozitif boyanma saptandı. Kontrastlı abdomen tomografisinde midede tümör ve karaciğerde çok sayıda metastatik lezyonlar vardı. Destek tedavisi uygulanan hasta bir ay sonra vefat etti.

Her iki vakamızda da viral markerlerin negatif olması, siroz bulgularının olmaması, endoskopide midede tümör olması, tümörden alınan biyopsinin hepatomaya benzer histolojik özelliklere sahip olması, immunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde AFP pozitifliğinin saptanması nedeniyle hastalarımız hepatoid tip mide kanseri olarak kabul edildi. Hastalar da metastaz olması nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmadı.

## SONUÇ

Karaciğerde özellikle metastazı düşündürülen çok sayıda kitle ile beraber çok yüksek serum AFP düzeylerinin varlığı, klinik olarak siroz bulgularının olmaması ve viral markerlerin negatif olması durumunda hepatoid tip mide kanseri ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Arnould L, Drouer P, Fargeot P, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung. Report of a case of an unusual alpha-feto producing lung tumor. Am J Surg Pathol 1997;21:1113-8.
2. Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. Cancer 1985;56:840-8.



3. Hamanaka W, Yoneda S, Shirakusa T, et al. Alpha-fetoprotein (AFP)-producing adrenocortical carcinoma-long survival with various therapeutic strategies including a lung resection: Report of a case. *Surg Today* 2008;38:275-8.
4. Hocking GR, Shembrey M, Hay D, et al. Alpha-fetoprotein producing adenocarcinoma of the sigmoid colon with possible hepatoid differentiation. *Pathology* 1995;27:277-9.
5. Saito S, Hatano T, Hayakawa M, et al. Studies on alpha-fetoprotein produced by renal cell carcinoma. *Cancer* 1989;63:544-9.
6. Ueno M, Nakashima J, Ohigashi T, et al. Establishment of a testicular carcinoma cell line producing alpha-fetoprotein. *BJU Int* 2001;88:611-21.
7. Yamagata T, Yamagata Y, Nakanishi M, et al. A case of primary lung cancer producing alpha-fetoprotein. *Can Respir J* 2004;11:504-6.
8. Bourreille J, Metayer P, Sauger F, et al. Existence d'alpha fetoproteine au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique. *Als Press Med* 1970;78:1277-8.
9. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: an analysis of seven cases. *Cancer* 1986, 58:119-26.
10. McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, et al. Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplastic carcinomas. *N Engl J Med* 1971;285:1060-1.
11. Akai S, Kato K. Serum á-fetoprotein-positive stomach cancer. *Gann Monogr* 1973;14:149-54.
12. Takahashi Y, Mai O, Ogino T, et al. Clinicopathological study of AFP-producing gastric cancer. Significance of AFP in gastric cancer. *J Jpn Surg Soc* 1987;88:696-700.
13. Yonemura Y, Hashimoto T, Sawa T, et al. The significance of measurement of serum CEA, AFP and hCG in gastric cancer patients. *J Jpn Soc Clin Surg* 1987;48:174-9.
14. Nishio Y, Urakawa T, Nakamoto M, et al. Study of nine cases of á-fetoprotein (AFP) producing gastric cancer. *J Jpn Soc Clin Surg* 1989;50:1176-80.
15. Inagawa S, Shimazaki J, Hori M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: case report. *Gastric Cancer* 2001;4:43-52.
16. Liu X, Sheng W, Wang Y. An analysis of clinicopathological features and prognosis by comparing hepatoid adenocarcinoma of the stomach with AFP-producing gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012;106:299-303.
17. Gálvez-Muñoz E, Gallego-Plazas J, Gonzalez-Orozco V, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach – a different histology for not so different gastric adenocarcinoma: a case report. *Int Semin Surg Oncol* 2009;6:13.
18. Suzuki A, Koide N, Kitazawa M, et al. Gastric composite tumor of alpha fetoprotein-producing carcinoma/hepatoid adenocarcinoma and endocrine carcinoma with reference to cellular phenotypes. *Patholog Res Int* 2012;2012:1-8.
19. Kodama T, Kameya T, Hirota T, et al. Production of -fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analysis of 35 cases. *Cancer* 1981;4:1647-55.
20. Nagai E, Ueyama T, Yao T, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Cancer* 1993;72:1827-35.
21. Matias-Guiu X, Guix M. Hepatoid gastric adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 1990, 65:1741-7.
22. Monson JR, Donohue JH, McIlrath DC, et al. Total gastrectomy for advanced gastric cancer. A worthwhile palliative procedure. *Cancer* 1991;68:1863-8.
23. Saidi RF, Remine SG, Dudrick PS, et al. Is there a role for palliative gastrectomy in patients with stage IV gastric cancer? *World J Surg* 2006;30:21-7.
24. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranennbarg E, et al. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89:1438-43.
25. Medina-Franco H, Contreras-Saldivar A, Ramos-De La Medina A, et al. Surgery for stage IV gastric cancer. *Am J Surg* 2004;187:543-6.
26. Samarasam I, Chandran BS, Sitaram V, et al. Palliative gastrectomy in advanced gastric cancer: is it worthwhile? *ANZ J Surg* 2006;76:60-3.
27. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, et al. Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. *J Surg Oncol* 1998;69:41-4.
28. Kunisaki Ch, Makino H, Takagawa R, et al. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2008;28:1309-16.
29. Cunningham SC, Schulick RD. Palliative management of gastric cancer. *Surg Oncol* 2007;16:267-75.
30. Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1585-95.

*Dr. William Glysson (1780-1785),  
Winthrop Chandler  
(Ohio Tarih Derneği'nin izni ile, Columbus, Ohio)*

